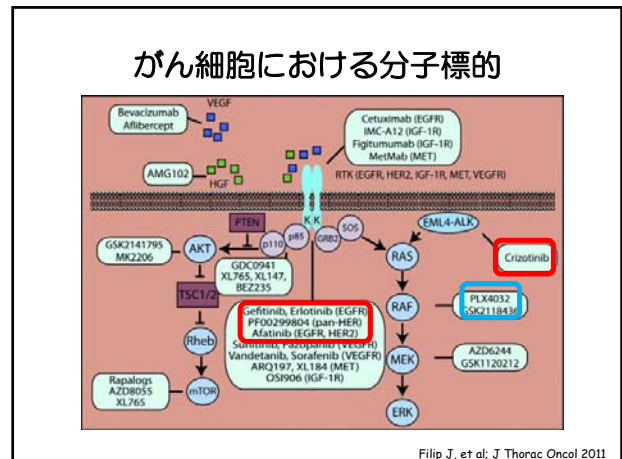


第11回浜松オンコロジーフォーラム
 進行非小細胞肺癌に対する
 分子標的治療薬の
 役割と課題




静岡がんセンター
 呼吸器内科
 山本信之



Major Randomized Trials with Targeted Therapies for Advanced NSCLC

Study	Phase, Setting	Enrichment for Molecular Target	Treatment Arms
EGFR studies			
Ipilimumab et al ¹	III, 2nd line and 3rd line	No	Erlotinib
Therasys et al ²	III, 2nd line and 3rd line	No	Cisplatin
Chen et al ³	III, 1st line	No	Docetaxel
Chen et al ⁴	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁵	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁶	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁷	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁸	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁹	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ¹⁰	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ¹¹	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ¹²	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ¹³	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ¹⁴	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ¹⁵	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ¹⁶	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ¹⁷	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ¹⁸	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ¹⁹	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ²⁰	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ²¹	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ²²	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ²³	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ²⁴	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ²⁵	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ²⁶	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ²⁷	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ²⁸	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ²⁹	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ³⁰	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ³¹	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ³²	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ³³	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ³⁴	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ³⁵	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ³⁶	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ³⁷	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ³⁸	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ³⁹	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁴⁰	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁴¹	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁴²	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁴³	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁴⁴	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁴⁵	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁴⁶	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁴⁷	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁴⁸	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁴⁹	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁵⁰	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁵¹	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁵²	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁵³	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁵⁴	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁵⁵	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁵⁶	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁵⁷	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁵⁸	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁵⁹	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁶⁰	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁶¹	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁶²	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁶³	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁶⁴	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁶⁵	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁶⁶	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁶⁷	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁶⁸	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁶⁹	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁷⁰	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁷¹	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁷²	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁷³	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁷⁴	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁷⁵	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁷⁶	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁷⁷	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁷⁸	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁷⁹	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁸⁰	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁸¹	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁸²	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁸³	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁸⁴	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁸⁵	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁸⁶	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁸⁷	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁸⁸	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁸⁹	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁹⁰	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁹¹	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁹²	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁹³	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁹⁴	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁹⁵	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁹⁶	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁹⁷	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁹⁸	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ⁹⁹	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib
Chen et al ¹⁰⁰	III, 1st line	No	Docetaxel + Erlotinib

EGFR studies 16個

Other studies 3個

VEGF & VEGFR studies 7個

ASCO 2011 Emerging Novel Targets for Lung Cancer

By Jean-Charles Soria

Clinically negative phase III trials in NSCLC with anti-angiogenic agents (2000-2011)

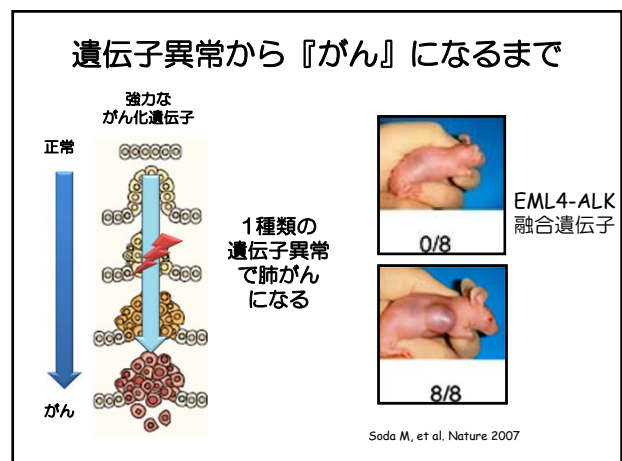
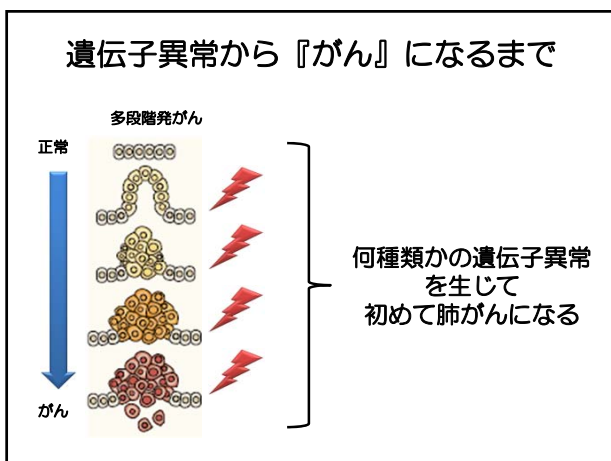
Compound	Mechanism of Action	# of trials	N	End Point
Thalidomide	anti-angiogenic	2	1267	OS
Cisplatin	VEGF-R	1	296	OS
Vandetanib	VEGFR1/2	3	2668	PPS/OS
AG-481	anti-angiogenic	1	378	OS
Sorafenib	VEGFR1/2	2	1630	OS
Sunitinib	VEGFR1/2	1	960	OS
Afliberast	VEGFR1/2	1	913	OS
Total		12	6478	

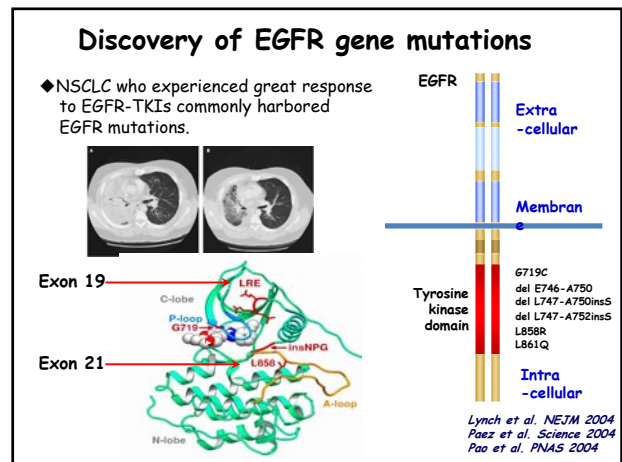
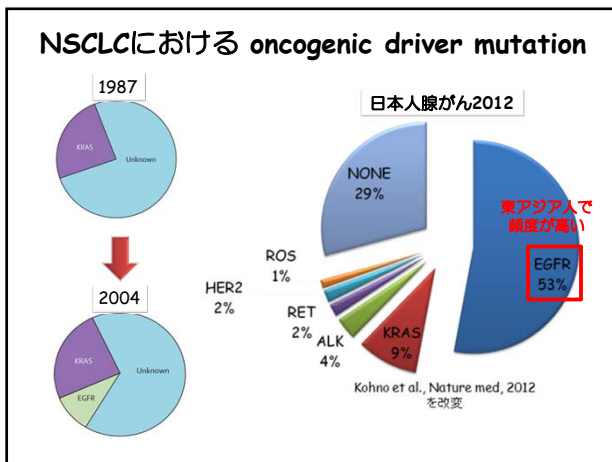
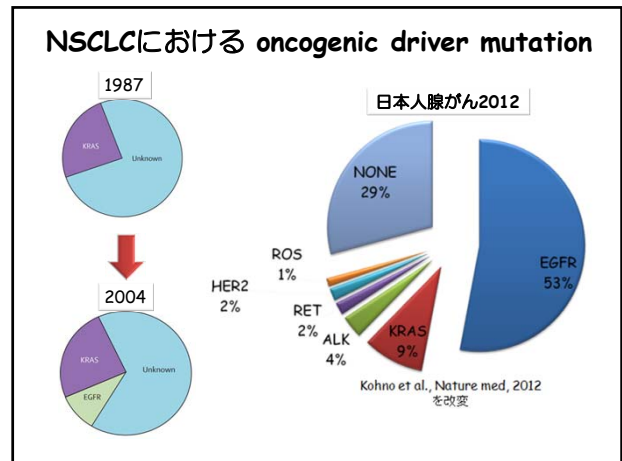
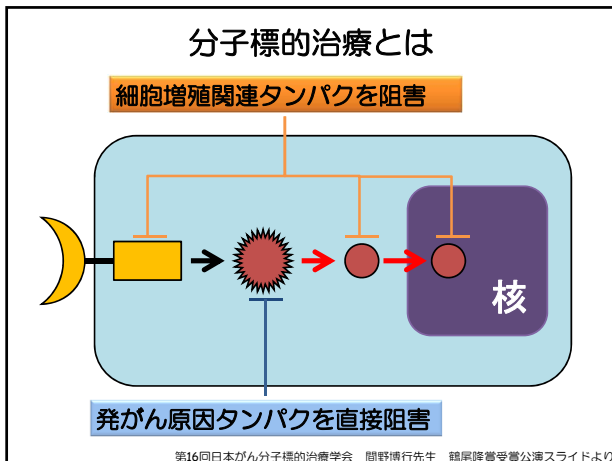
Negative phase III trials in NSCLC 2000-2010

Compound	Mechanism of Action	N	OS
Bevacizumab	anti-VEGF	8	1875
Ipilimumab	anti-CTLA4	4	2681
Docetaxel	anti-microtubule	1	365
Docetaxel	anti-microtubule	1	676
Docetaxel	anti-microtubule	2	1548
Docetaxel	anti-microtubule	1	774
Docetaxel	anti-microtubule	2	1667
Docetaxel	anti-microtubule	2	1288
Docetaxel	anti-microtubule	2	1295
Docetaxel	anti-microtubule	1	675
Docetaxel	anti-microtubule	1	581
Docetaxel	anti-microtubule	1	541
Docetaxel	anti-microtubule	1	241
Total		27	14 888

27,000 enrolled in negative phase III

Personalized Medicine

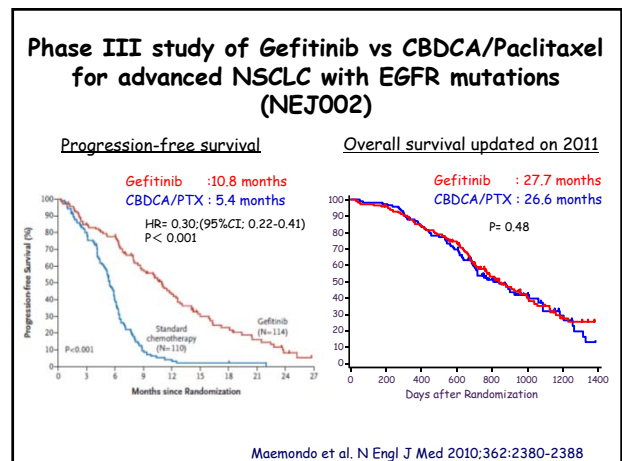




Summary of phase III trials comparing first-line EGFR-TKIs with platinum-doublet for EGFR-mutation positive advanced NSCLC

Study	Regimen	PFS	
		Chemo	EGFR-TKIs
WJTOG3405 Lancet Oncology 2010;11:121-128	CDDP/TXT vs Gefitinib	6.2	10.2
			HR:0.34 (95%CI:0.22-0.52)
NEJ002 N Engl J Med 2010;362:2380-2388	CBDCA/PTX vs Gefitinib	5.4	10.8
			HR:0.30 (95%CI:0.22-0.41)
OPTIMA Lancet Oncology 2012	CDDP/GEM vs Erlotinib	4.6	13.1
			HR:0.16 (95%CI:0.10-0.26)
EURTAC Lancet Oncology 2012	Plt-doublet vs Erlotinib	5.2	9.7
			HR:0.37 (95%CI:0.25-0.54)

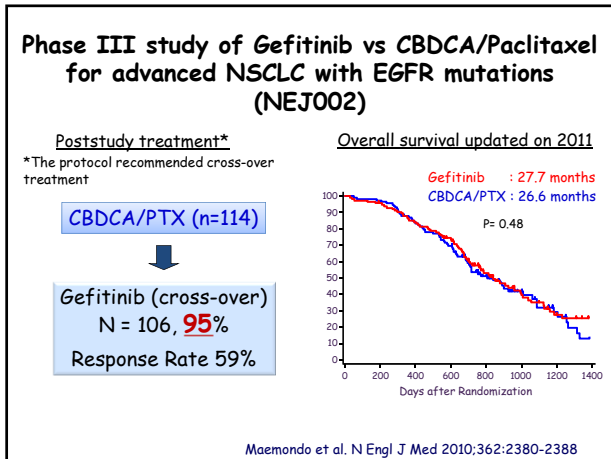
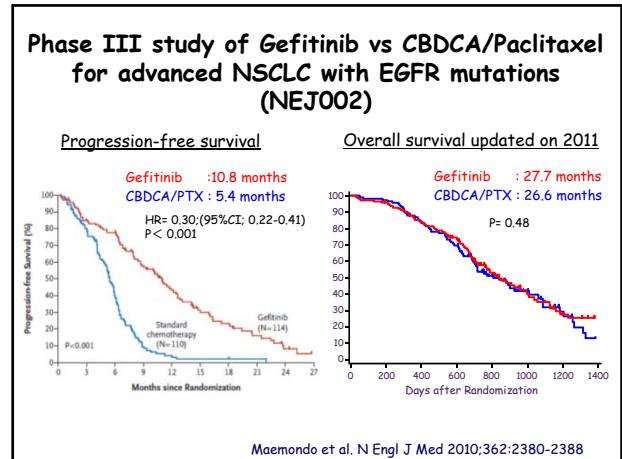
東アジア人を対象にした臨床試験



Japanese Phase III studies in Advanced NSCLC

Clinical trials	Regimen	OS
LETS (n=564) (Okamoto et al. JCO 2010)	CBDCA/S-1 CBDCA/PTX	15.2 months 15.1 months
WJTO60203 (n=604) (Takeda et al. JCO 2010)	Platinum-d PTX	12.9 months 13.7 months
JMTO (n=400) (Kubota et al. JCO 2010)	CBDCA/PTX GEM/VNR→TXT	14.1 months 13.6 months
TRACS (n=602) (Ohe et al. Ann Oncol 2007)	CBDCA/PTX CDDP/CPT-11 CDDP/GEM CDDP/VNR	12.3 months 13.9 months 14.0 months 11.3 months

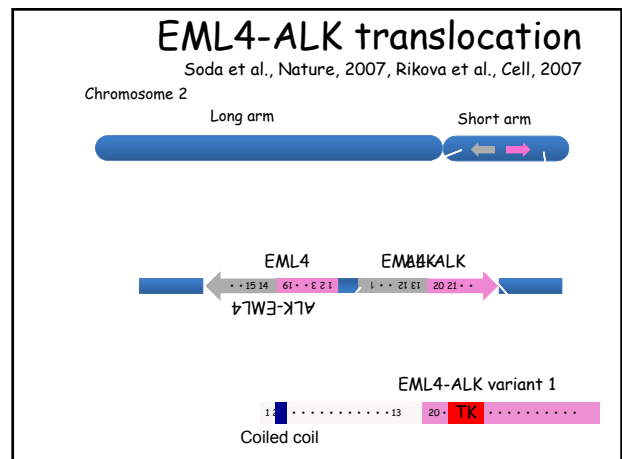
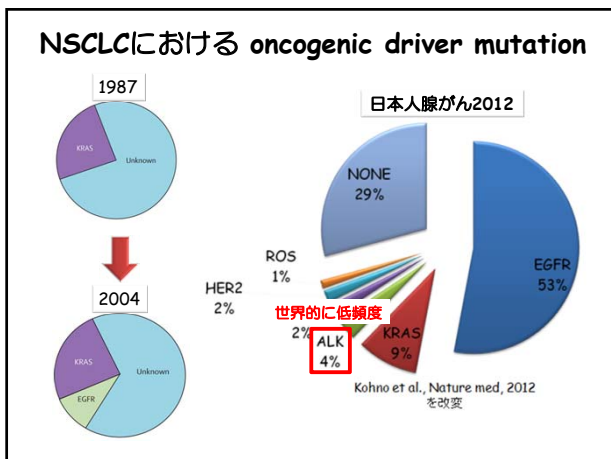
Median Survival Time: 12~15 months

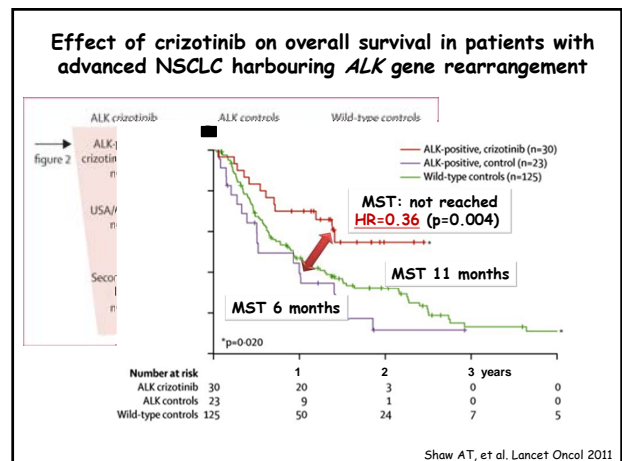
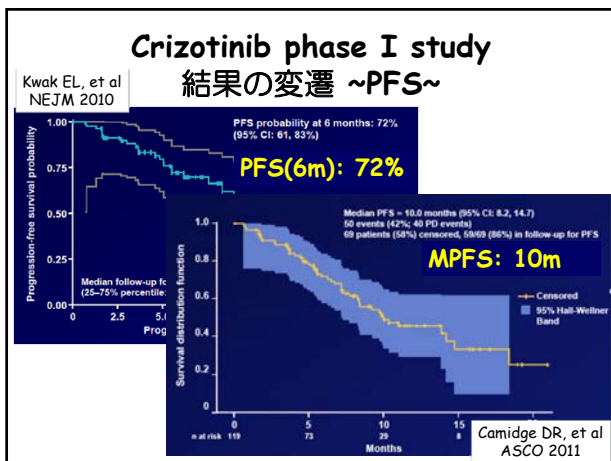
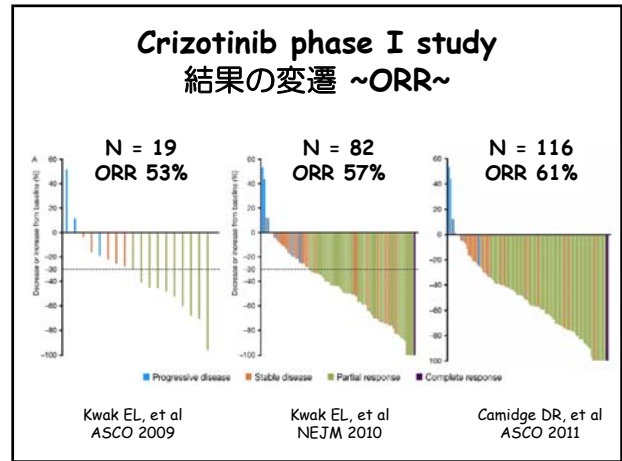
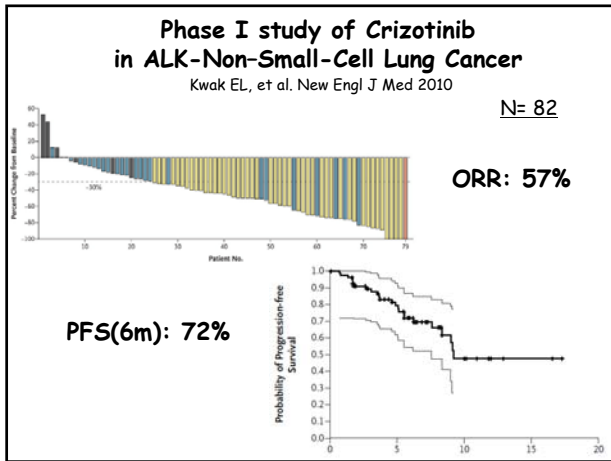
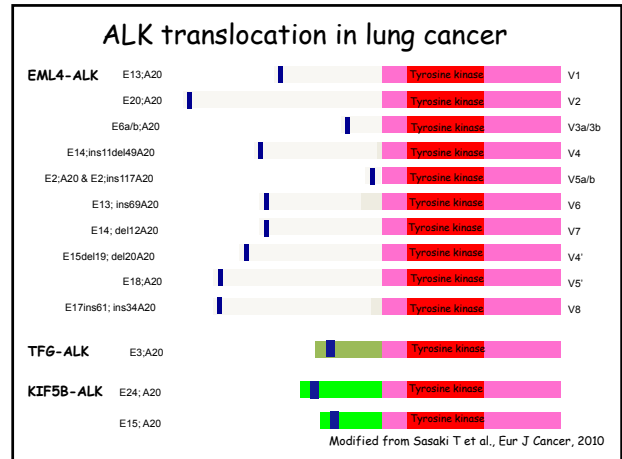
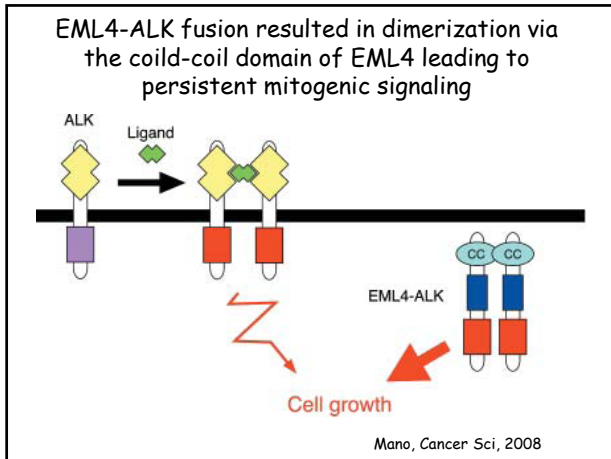


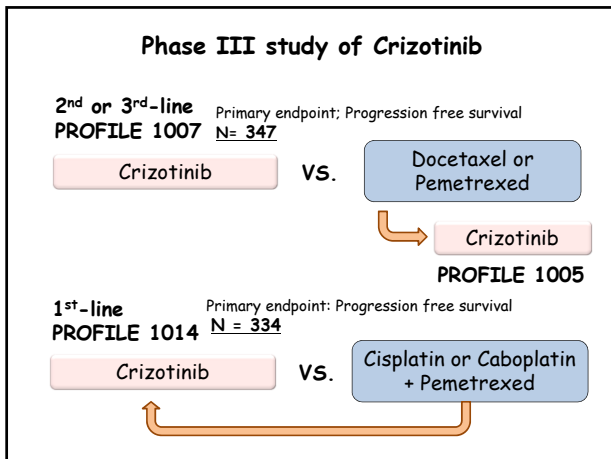
IV期NSCLC 1st-lineのガイドラインの比較

	日本	ASCO	ESMO 2010	NCCN 2012
改訂時期	2012	2011	2010	2012
EGFR 遺伝子変異	EGFR-TKI (PS 3.4 & Elderly: Gef)	EGFR-TKI (PS 3.4 & Elderly: Gef)	EGFR-TKI	Erlotinib
ALK 融合遺伝子	-	-	-	Crizotinib
Cis or Carbo	Cis - Carbo	Cis - Carbo	Cis	Cis - Carbo
維持療法	Non-SQ (C1) SQ (C2)	Switch	Switch is option	Continuous (1) Switch (2A)
高齢者	Single > platinum	Should not be selected by age alone	Fit: platinum Unfit: single	分岐なし (Single, platinum)
PS 2	Single > platinum	Single	Single / Platinum	?

質の高いエビデンスに基づいて







Crizotinib (ザーコリ) 承認

<米国> 2011年8月26日

Vysis ALK Break Apart FISH Probe Kit(Abbot Molecular社)でALK陽性非小細胞肺癌と診断されたもの

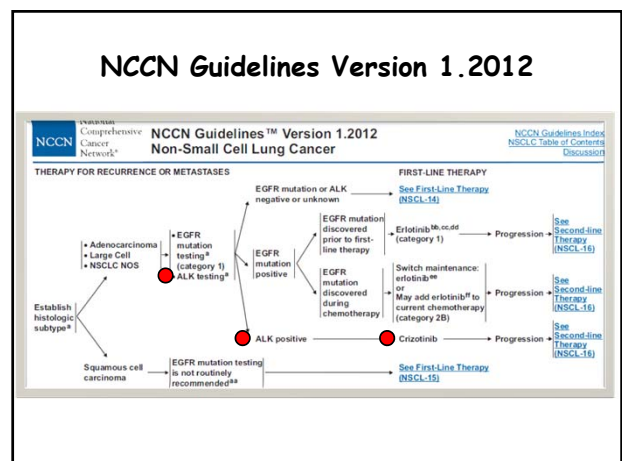
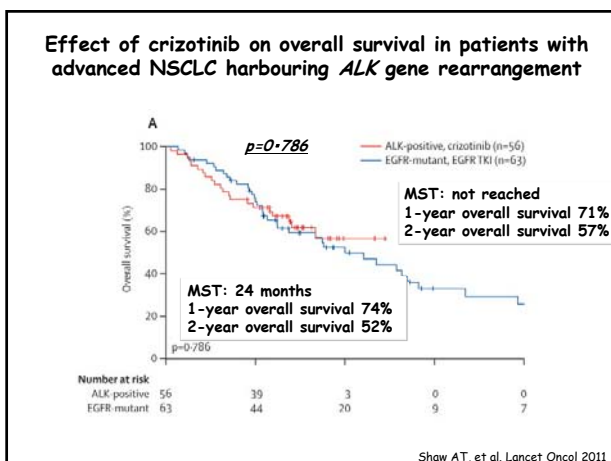
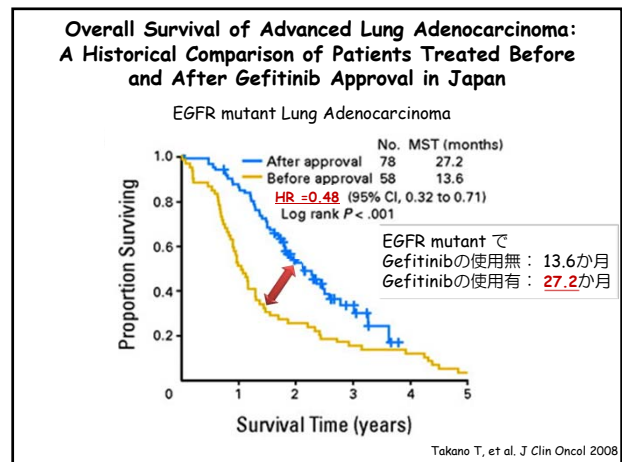
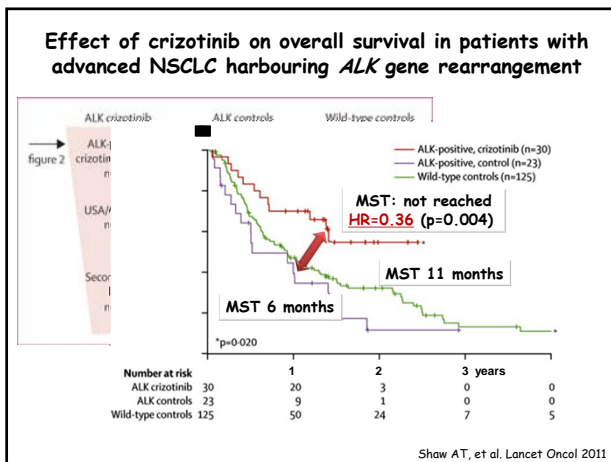
<日本> 2011年10月30日

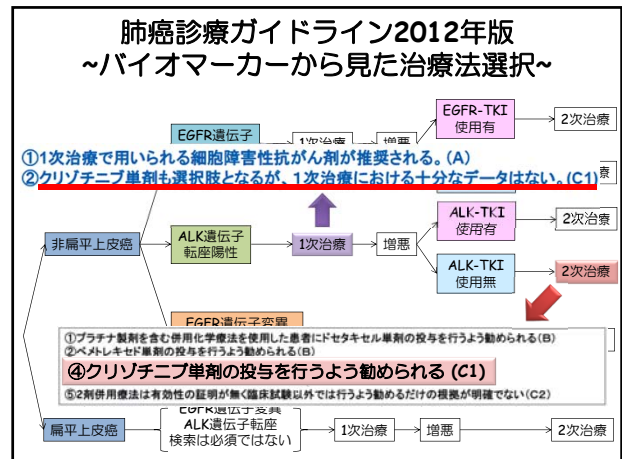
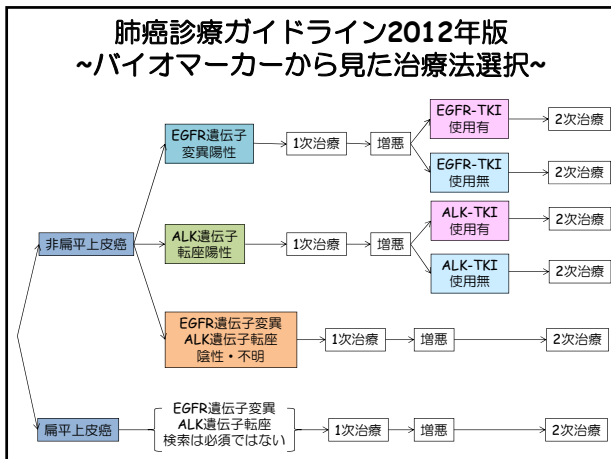
ALK融合遺伝子陽性患者の病状悪化・再発の非小細胞肺癌

1.十分なエビデンスが得られ、ALK融合遺伝子が確認されたものだけに投与すること

質の高いエビデンスが無い状況で

保険上Lineの縛りもない (1st-lineから使用可能)

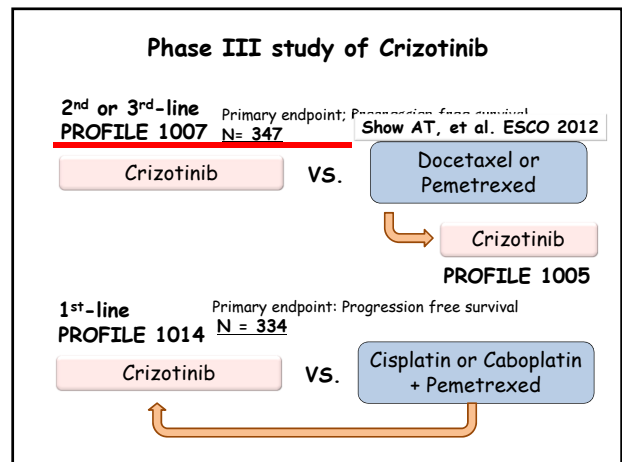




IV期NSCLC 1st-lineのガイドラインの比較

	日本	ASCO	ESMO	NCCN
改訂時期	2012	2011	2010 Consensus conference	2012
EGFR 遺伝子変異	EGFR-TKI (PS 3,4 & Elderly: Gef)	Gefitinib	-	erlotinib
ALK 融合遺伝子	Crizotinib	-	-	Crizotinib
Cis or Carbo	Cis > Carbo	Carbo	Cis	Cis = Carbo
維持療法	Switch (C1) Switch (C2)	Switch	Switch is option	Continuous (1) Switch (2A)
高齢者	Single > platinum	Should not be selected by age alone	Fit: platinum Unfit: single	分岐なし (Single, platinum)
PS 2	Single > platinum	Single	Single / Platinum	?

質の高いエビデンスが無い状況で



Abstract 2862

Phase III Study of Crizotinib vs Pemetrexed or Docetaxel Chemotherapy in Patients with Advanced ALK-Positive NSCLC (PROFILE 1007)

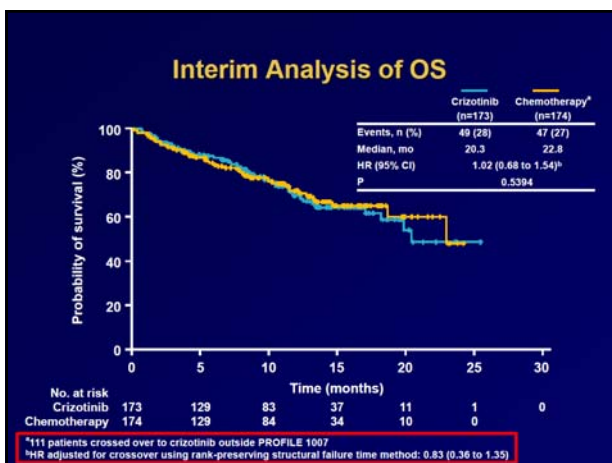
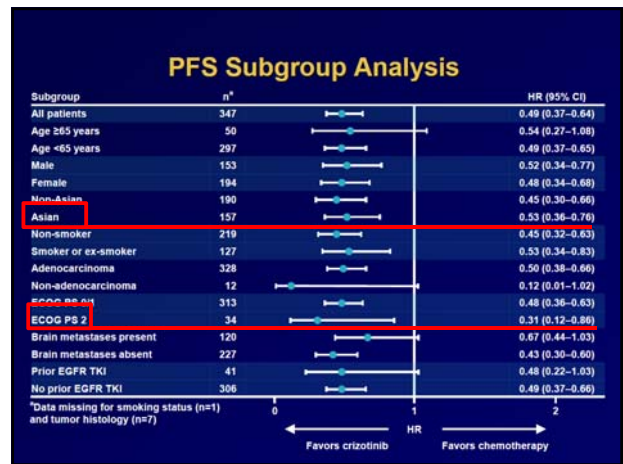
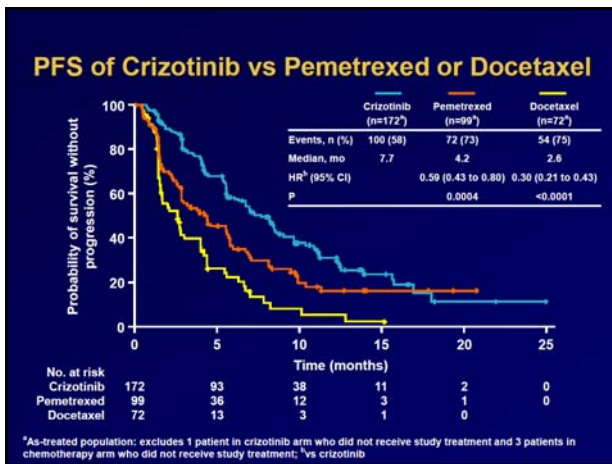
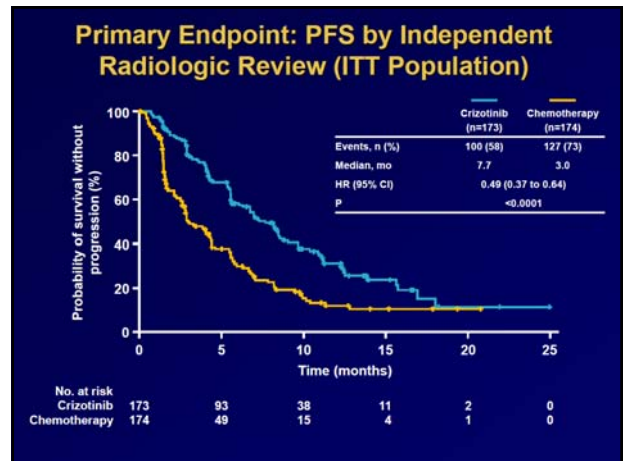
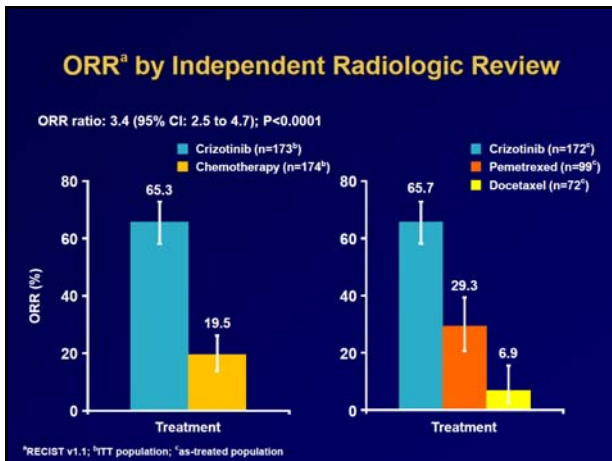
Alice T. Shaw, Dong-Wan Kim, Kazuhiko Nakagawa, Takashi Seto, Lucio Crinó, Myung-Ju Ahn, Tommaso de Pas, Benjamin Besse, Benjamin J. Solomon, Fiona Blackhall, Yi-Long Wu, Michael Thomas, Kenneth J. O'Byrne, Denis Moro-Sibilot, D. Ross Camidge, Vera Hirsh, Tony Mok, Vanessa Tassell, Anna Polli, Pasi A. Jänne on behalf of all PROFILE 1007 investigators

Presented at the 37th ESMO Congress, Vienna, Austria, 2012

Baseline Characteristics

		Crizotinib (n=173)	Chemotherapy (n=174)
Age, years	Median (range)	51 (22-81)	49 (24-85)
Sex, n (%)			
	Male	75 (43)	78 (45)
	Female	98 (57)	96 (55)
Race, n (%)			
	Japanese	68	68
	Caucasian	90 (52)	91 (52)
	Asian	79 (46)	78 (45)
	Other	4 (2)	5 (3)
Smoking, n (%)			
	Never smoker	108 (62)	111 (64)
	Ex-smoker	59 (34)	54 (31)
	Current smoker	5 (3)	9 (5)
Histology, n (%)			
	Adenocarcinoma	164 (95)	164 (94)
	Non-adenocarcinoma	5 (3)	7 (4)
ECOG PS, n (%)			
	0	72 (42)	65 (37)
	1	84 (49)	95 (55)
	2	16 (9)	14 (8)
Brain metastases, n (%)			
	Present	60 (35)	60 (35)
	Absent	113 (65)	114 (66)

*data missing for crizotinib (n=1); *data missing for 7 patients (crizotinib, n=4; chemotherapy, n=3)



Common AEs of Any Cause in ≥15% of Patients ≥5% difference between groups^a

AE	Crizotinib (n=172), n (%)		Chemotherapy (n=171), n (%)	
	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4
Vision disorder ^b	103 (60)	0 (0)	16 (9)	0 (0)
Diarrhea	103 (60)	0 (0)	33 (19)	1 (1)
Nausea ^c	94 (55)	2 (1)	64 (37)	1 (1)
Vomiting ^c	80 (47)	2 (1)	30 (18)	0 (0)
Constipation	73 (42)	4 (2)	39 (23)	0 (0)
Elevated transaminases ^b	66 (38)	27 (16)	25 (15)	4 (2)
Edema ^b	54 (31)	0 (0)	27 (16)	0 (0)
Upper respiratory infection ^b	44 (26)	0 (0)	22 (13)	1 (1)
Dysgeusia	44 (26)	0 (0)	16 (9)	0 (0)
Dizziness ^b	37 (22)	1 (1)	14 (8)	0 (0)

^aGrade 5 dyspnea (n=1; <1% reported in each treatment arm)

Diarrhea, Nausea/Vomiting → Gr ⅓ 1% (Single chemoと同程度)
 Elevated transaminases → Gr ⅓ 16%
 EGFR mt(+) Erlotinib: 8% (PII), Gefitinib 26.3% (NEJ)

History of ALK Science

- 2007 • EML4-ALK in NSCLC (Nature, Mano)
- 2009 **Crizotinibの使用経験は、世界中でまだ少ない**
世界; 1500~2000例
日本; 100~150例
(April 2012)
- 2009 • Crizotinib in ALK-NSCLC (New Eng J Med, MGH)
- 2010 • Crizotinib in inflammatory myofibroblastic tumors (IMT) (New Eng J Med, DFC)
- 2011 • Crizotinib approval for ALK-NSCLC in US (8/26)
- 2012 • Crizotinib approval for ALK-NSCLC in Japan (3/30)

Crizotinibの主な副作用

- 間質性肺疾患
- 肝機能障害
- QT間隔延長
- 血液障害
- 徐脈
- **視覚障害**
- ニューロパチー
- 複雑性腎嚢胞
- 血栓塞栓症
- 光線過敏症

Crizotinibによる特徴的な視覚変異

- 夜明けは夕暮れなど、薄暗い状況において、視野の端に「残像」などが報告されている
- 投与1週間~2週間程度で出現



- 主観的な記述として:
 - 残像
 - 光源が特定できない光の点滅
 - 高コントラストな画像などで、反転された色彩の感受

Crizotinibの主な副作用

添付文書上
重大な
有害事象

- 間質性肺疾患
- 肝機能障害
- QT間隔延長
- 血液障害
- 徐脈
- **視覚障害**
- ニューロパチー
- 複雑性腎嚢胞
- 血栓塞栓症
- 光線過敏症

Crizotinibの主な副作用

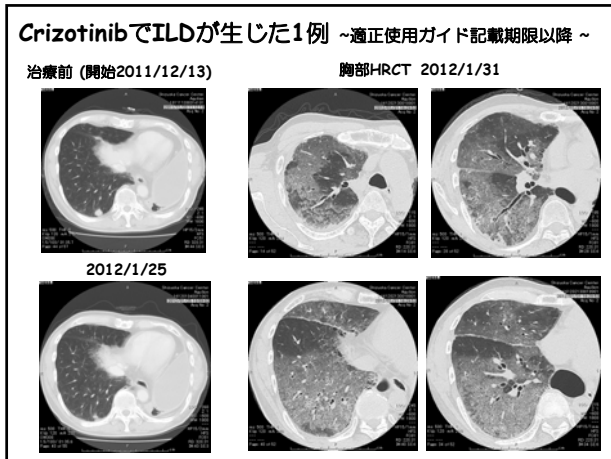
CTCAE v.4.0
T-B 正常値 1.5倍以上
GOT/GPT 正常値3.0倍以上
治験(1st-line)
TB 2.0mg/dl以上
ALT正常値2.5倍以上

副作用	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
血液系*	同一投与量を継続	同一投与量を継続	グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg 1日2回から投与を再開する。*#	グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg 1日2回から投与を再開する。*#
グレード1以下の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇	同一投与量を継続	同一投与量を継続	グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は200mg 1日2回から投与を再開する。*#	グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は200mg 1日2回から投与を再開する。*#
グレード2-4の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇	同一投与量を継続	投与を中止する。	投与を中止する。	投与を中止する。
間質性肺疾患	投与を中止する。	投与を中止する。	投与を中止する。	投与を中止する。
QT 間隔延長	同一投与量を継続	同一投与量を継続	回復するまで休薬する。回復後は200mg 1日2回から投与を再開する。*#	投与を中止する。

Crizotinibの主な副作用

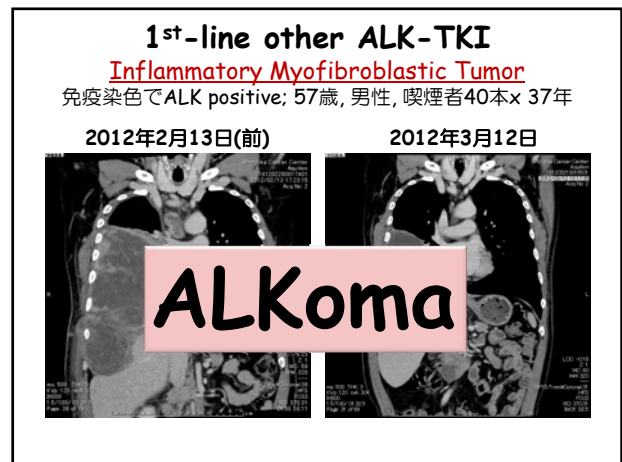
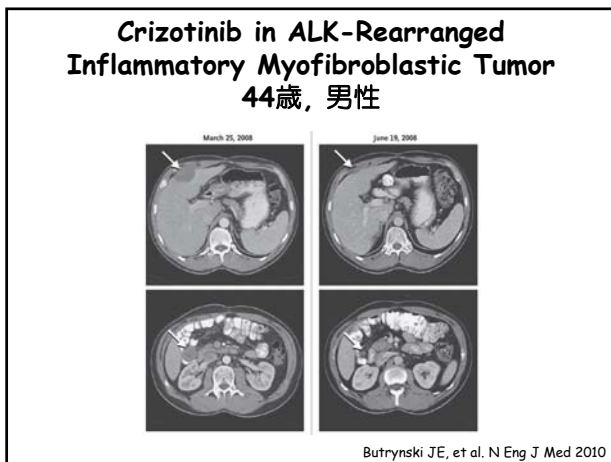
厚生労働省医薬食品局審査管理課長
クリゾチニブ製剤の使用にあたっての留意事項について
2012/3/30

副作用	グレード1	グレード2	グレード3	グレード4
血液系*	同一投与量を継続	同一投与量を継続	グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg 1日2回から投与を再開する。*#	グレード2以下に回復するまで休薬する。回復後は200mg 1日2回から投与を再開する。*#
グレード1以下の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇	同一投与量を継続	同一投与量を継続	グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は200mg 1日2回から投与を再開する。*#	グレード1以下又はベースラインに回復するまで休薬する。回復後は200mg 1日2回から投与を再開する。*#
グレード2-4の血中ビリルビン増加を伴うALT又はAST上昇	同一投与量を継続	投与を中止する。	投与を中止する。	投与を中止する。
間質性肺疾患	投与を中止する。	投与を中止する。	投与を中止する。	投与を中止する。
QT 間隔延長	同一投与量を継続	同一投与量を継続	回復するまで休薬する。回復後は200mg 1日2回から投与を再開する。*#	投与を中止する。



History of ALK Science

- 2007 • **EML4-ALK** in NSCLC (Nature, Mano)
- 2008 • Mutated-ALK in **Neuroblastoma** (Nature, Ogawa)
- 2009 • Crizotinib Phase I data (ASCO, MGH)
- 2009 • EML4-ALK in **Breast and Colon** (MCR, Genentech)
- 2009 • **Crizotinib in ALK-NSCLC** (New Eng J Med, MGH)
- 2010 • Crizotinib in inflammatory myofibroblastic tumors (IMT) (New Eng J Med, DFC)
- 2011 • **Crizotinib approval for ALK-NSCLC in US**
- 2012 • **Crizotinib approval for ALK-NSCLC in Japan**



CREATE: Cross-tumoral Phase 2 with Crizotinib

NCT01524926
EORTC

Criteria
General inclusion criteria: (一部)

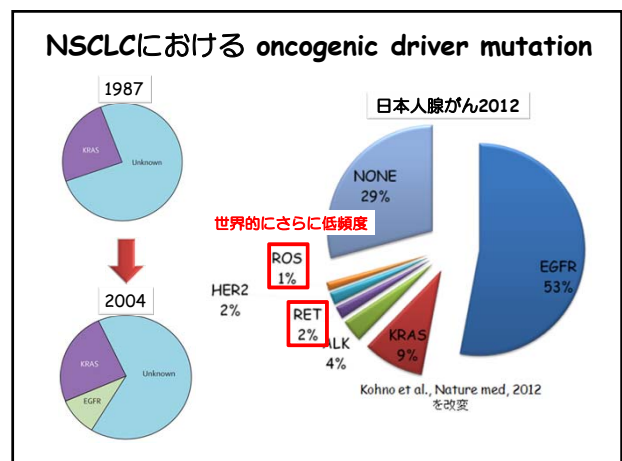
- Locally advanced and/or metastatic anaplastic large cell lymphoma
- Locally advanced and/or metastatic inflammatory myofibroblastic tumor
- Locally advanced and/or metastatic papillary renal cell carcinoma type 1
- Locally advanced and/or metastatic alveolar soft part sarcoma
- Locally advanced and/or metastatic clear cell sarcoma
- Locally advanced and/or metastatic alveolar rhabdomyosarcoma

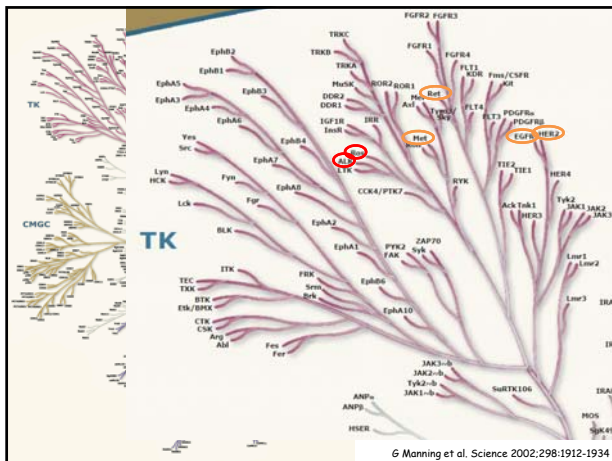
Primary Outcome Measures:

- Antitumor activity of crizotinib [Designated as safety issue: No]
- To study the antitumor activity of crizotinib across predefined tumor types in patients whose tumors are harboring specific alterations in ALK and/or MET

Secondary Outcome Measures:

- Safety (reporting of adverse events according to CTCAE v4.0) [Designated as safety issue: No]
- Progression free survival [Designated as safety issue: No]
- Disease control rate [Designated as safety issue: No]
- Overall survival [Designated as safety issue: No]
- Duration of response [Designated as safety issue: No]
- Correlative research endpoints [Designated as safety issue: No]





Crizotinib in ROS1-Rearranged NSCLC

31歳, 男性, 非喫煙者, BAC

Pre

12 weeks after

Bergethon K, et al. J Clin Oncol 2012

Clinical activity of crizotinib of advanced NSCLC harboring ROS1 rearrangement

Phase I of Crizotinib (PROFILE 1001)
ROS1 positive NSCLC expansion cohort

RR: 57.1%
Median duration of treatment 25.7 weeks

Summary of Tumor Responses in Patients with Advanced ROS1+ NSCLC (N=14)*

PD: 14%, SD: 14%, PR: 57%, CR: 14%

*Tumor ROS1 FISH-positive, ROS1 gene expression, Crizotinib held for >8 wks prior to PR/CR, which showed PD. *Treatment ongoing. For ongoing patients, duration of response (DOR) is the time from first documentation of tumor response/first dose to last available on treatment scan. For discontinued patients, duration is to the time of PD or death. Duration is in weeks. Data in the database as of Apr 2012.

Alice T Shaw, et al. ASCO 2012

RET-TKI

	RET	VEGFR	KIT	PDGFR	Bcr-abl	FMS	RAF	EGFR	MET
Imatinib	✓	1 2 3	✓	A B	✓	✓			
Sorafenib	✓	✓ ✓		✓			✓		
Motesanib	✓	✓ ✓ ✓	✓	✓					
Vandetanib	✓	✓						✓	
Sunitinib	✓	✓ ✓		✓					
XL184	✓	✓							✓

RET 肺癌は RET-TKI感受性が高い

Kohno et al, 2012

d

f

g

Lipson et al., 2012

Candidates of Target Therapies in Lung Cancer

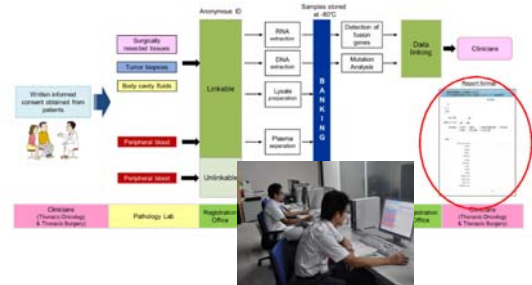
Oncogene	Activation	Drug
RET	Translocation	Sunitinib, Sorafenib, Vandetanib
ROS	Translocation	Crizotinib, Other ALK-I
HER2	Mutation	Trastuzumab, Afatinib, Dacomitinib
MET	Amplification	MetMab, Tivantinib, Crizotinib
KRAS	Mutation	MEK-I
PIC3CA	Mutation	TKI
FGFR1	Amplification	TKI

今後の実臨床における影響

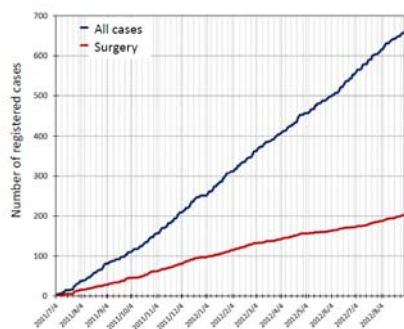
- 新規oncogenic driver mutationに対する治療薬が増える。
- しかしながら、それらは、臨床試験での実施症例数が少ない段階で承認される可能性高い。

これらの薬剤を、どのように患者さんに還元するかは、今まで以上に実施診療でのエビデンス構築 (もしくは腕) にかかってくる。

Workflow of multiplexed mutational profiling at Shizuoka Cancer center



Sample accrual from July 2011



Molecular Profiling of Lung Cancer in Shizuoka Cancer Center (438 patients)

All Lung Cancer Mutation detected in 45%

Oncogenic driver mutationをターゲットにした個別化治療が中心になるが、通常の抗がん剤治療も、今後とも必要 (特に喫煙者の多い地域)

